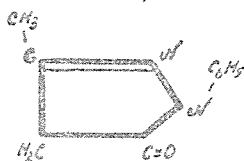


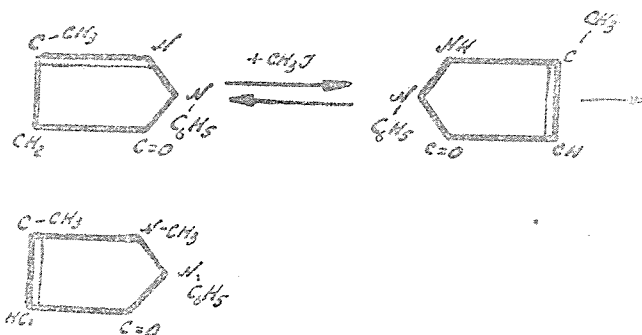
КОНДЕНСАЦИЯ АНТИПИРИНА С НЕКОТОРЫМИ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

Ф. З. ГОРФИНКЕЛЬ

К группе замещенных пиразолона принадлежит ряд лечебных и красящих веществ. Большой интерес представляет производное 1-фенил-3-метил-5-пиразолона, полученное метилированием последнего иодистым, бромистым метилом или диметилсульфатом—антипирин, который является ценным жаропонижающим веществом, также и аналитическим реагентом на Cd , Bi , Pb и др. элементы [5]. Антипирин-1-фенил-2-3 диметил-пиразолон-5 был получен в 1884 году Кнором [8] конденсацией ацетоуксусного эфира с фенил-гидразином.



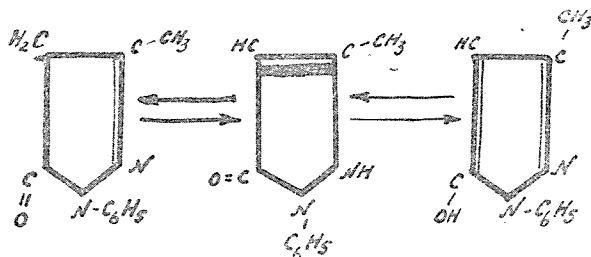
При этой реакции был синтезирован 1-фенил-3-метил-пиразолон-5, который был принят вначале за производное частично гидрированного хинолина. Так как производные хинолина обладают ценными фармакологическими свойствами, то полученное вещество было испытано с этой стороны. Оказалось, что 1-фенил-3-метил-пиразолон-5 обладает жаропонижающими свойствами. Для повышения растворимости 1-фенил-3-метил-пиразолон был метилирован CH_3I .



В результате метилирования был получен ценный лекарственный препарат—антипирин. Антипирин может быть приготовлен также из ацетоуксусного эфира и фенил-метил-гидразина сим. с отщеплением молекулы воды и спирта, но этот способ не имеет широкого технического применения. Советские исследователи Клебанский и Лемке [4] разработали весьма эффективный способ получения антипирина путем конденсации фенил гидразина с ацетоуксусным эфиром в растворе толуола, с выходом 1-фенил-3-метил-пиразолона в 95%.

Полученный 1-фенил-3-метил-пиразолон метилировался в антипирин. Если предыдущие исследователи применяли CH_3Br как метилирующее вещество, требующее специальной аппаратуры, то Клебанский и Лемке применили ди-

метилсульфат, что дало возможность повысить выход антипирина до 85%, так как в присутствии диметилсульфата из трех таутомерных форм, в которых реагирует 1-фенил-3-метил-пиразолон, преобладает II форма.



После получения антипирина было синтезировано огромное число его производных, многие из которых являются ценными лекарственными веществами, например, пирамидон, диоксипирамидон [2], а также ценными аналитическими реагентами [1,6] и красящими веществами [7].

Производные антипирина можно разделить на несколько групп.

I. Продукты присоединения к антипирину:

- а) веществ кислого характера за счет основных свойств антипирина;
- б) солей;
- в) за счет разрыва двойной связи между 3—4 звеньями.

II. Продукты замещения: а) за счет активности (4)-водорода; б) кислорода в $C=O$ группе.

III. Продукты конденсации антипирина за счет активности (4)-водорода и др.

Весьма интересными являются продукты конденсации антипирина с салициловой кислотой—салипирин, с аспирином—ацетосалипирин и др.

Целью настоящей работы был синтез новых производных антипирина—продуктов конденсации антипирина с некоторыми кислородсодержащими соединениями ароматического ряда.

Экспериментальная часть

Нами были синтезированы продукты конденсации антипирина с бензойной кислотой, сульфосалициловой кислотой, орто- и пара- оксibenзальдегидами.

Конденсация антипирина с бензойной кислотой

Эквимолекулярные количества антипирина (т. пл. 113°) и бензойной кислоты (т. пл. 121°) сплавлялись в пробирке на водяной бане, предварительно растертые и перемешанные друг с другом. Антипирина было взято (0,2 г), бензойной кислоты (0,13 г) при нагревании на водяной бане, при температуре $75-85^{\circ}$ смесь расплавилась и приобрела желтоватый оттенок, затем стала твердеть на воздухе. Бензойная кислота при этом не возгонялась. Плав растворяли в небольшом количестве эфира. После внесения затравки и потирания стеклянной палочкой стенок пробирки выпадал белый кристаллический осадок.

Вещество было отфильтровано и высушено в вакуум-эксикаторе над H_2SO_4 .

Свойства бензопирина

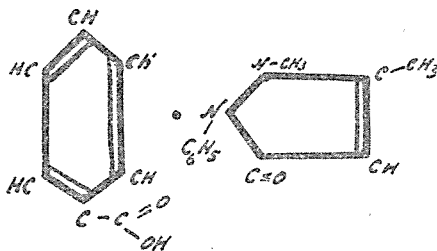
Вещество имеет т. пл. $65-66^{\circ}$. Оно растворимо при температуре $17-20^{\circ}$ в эфире, спирте, бензоле, в воде при нагревании. Водный раствор его по-

казывает кислую реакцию на лакмус. Было сделано количественное определение азота по Кьельдалю.

Теоретически вычислено 9,003%.

Найдено 8,45%.

Считаем, что полученное вещество-бензопирин представляет собой продукт конденсации антипирина с бензойной кислотой, подобный салипирину.



Сделанная нами попытка получить бензопирин сливанием эфирных растворов бензойной кислоты и антипирина положительных результатов не дала.

Выход 0,248 г, в % — 75.

Таблица синтезов бензопирина

№ пп	Количество взятого антипирина в г	Количество взятой бензойной кислоты в г	Выход бензопирина в г	Выход в %
1	0,2	0,1300	0,2482	75,4
2	0,5	0,3250	0,6000	72,9
3	1,0	0,6500	1,2300	74,7

Конденсация антипирина с сульфосалициловой кислотой

Сливались растворы 0,432 г антипирина (2 моля антипирина на 1 моль сульфосалициловой кислоты) в 1,5 мл воды и 0,252 г сульфосалициловой кислоты т. пл. 220° в 1 мл воды. Образовалась сразу эмульсия, затем выпало масло. Нижний маслянистый слой отделялся, промывался эфиром и высушивался в вакуум-эксикаторе. Через несколько дней началась кристаллизация масла. Кристаллы имели вид иголочек с т. пл. 98°. Вещество хорошо растворимо в воде, спирте, в эфире, бензоле вещество растворяется плохо.

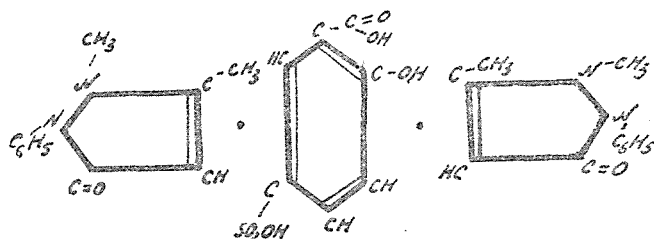
Определение молекулярного веса полученного сульфосалипирина

Из литературных данных известно, что растворы салипирина можно титровать, как салициловую кислоту с фенолфталеином.

Мы определяли молекулярный вес сульфосалипирина титрованием его с фенолфталеином.

0,1190 г вещества	4 мл 0,103 N NaOH
0,1450 г „	4,7 „ 0,103 N NaOH
0,1600 г „	5,2 „ 0,103 N NaOH.

Молекулярный вес сульфосалипирина вычислен равным 594,6. Найден 583,0 $C_{29}H_{30}N_4O_8S$.



Выход сульфосалипирина составляет 70% от теорин.

Конденсация антипирина с салициловым альдегидом

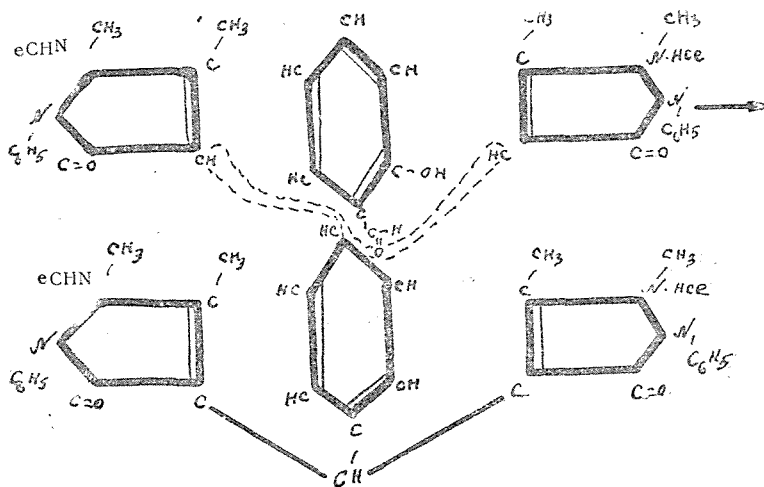
1 г антипирина растворялся при нагревании на водяной бане при температуре $75-80^\circ$ в 0,322 г салицилового альдегида (2 молекулы антипирина на 1 моль салицилового альдегида). В раствор приливали 2 мл HCl удельного веса 1,18. При этом жидкость приобрела красно-оранжевый цвет. После прибавления 10 мл воды окраска исчезла, из раствора отделилось светлое масло, которое закристаллизовалось при потирании палочкой. Вещество было отфильтровано и высушено в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Следует отметить, что часть конденсата растворяется в растворе HCl. Точка плавления полученного вещества в запаянном капилляре $115-116^\circ$. Вещество растворимо в спирте, соляной кислоте, концентрированной серной кислоте с оранжево-красной окраской, которая исчезает при разбавлении. Полученное вещество нерастворимо в эфире, бензоле.

Определение молекулярного веса полученного дихлоргидрата 4,4 диантипирил О-окси-фенил-метана

Дихлоргидрат 4,4 диантипирил-О-окси-фенил-метана был разложен в стакане горячей водой, затем был оттитрован NaOH в присутствии фенол-фталеина

0,1034 г вещества	4,4 мл 0,084 N NaOH,
0,1104 г "	4,7 мл 0,084 N NaOH.
Вычислен молекулярный вес = 553,4.	
Найден	" = 556,9.

Считаем, что нами синтезировано следующее соединение:



дихлоргидрат 4,4 диантипирил *o*-окси-фенил-метана. Выход на дихлоргидрат 67% от теории.

Синтез свободного основания 4,4 диантипирил *o*-окси-фенил-метана

4,02 г антипирина нагревались до растворения с 1,294 г салицилового альдегида. Затем было прибавлено 8 мл HCl уд. веса 1,18. Жидкость приобрела оранжево-красный цвет. После прибавления 40 мл воды окраска исчезала, выпавшее масло закристаллизовывалось. Полученная кристаллическая масса была отфильтрована и гидролизована в стакане горячей водой, затем раствор был доведен до нейтральной реакции. Белый порошок полученного основания был отфильтрован на воронке для отсасывания с двойным фильтром и промыт. После высушивания в сушильном шкафу при температуре 110° вес полученного вещества равен 4,17 г.

Вещество имеет т. пл. 182—183°. Оно растворимо в HCl, хорошо растворяется в пиридине. Нерастворимо в воде, спирте, эфире, бензоле, толуоле. Азот в 4,4 диантипирил-*o*-окси-фенил-метане определен по Кьельдаэлю

0,1154 г вещества 9,4 мл 0,0964 N H₂SO₄,

0,2302 г „ 18,2 „ 0,0964 N H₂SO₄.

Найдено = 11%, вычислено 11,65%.

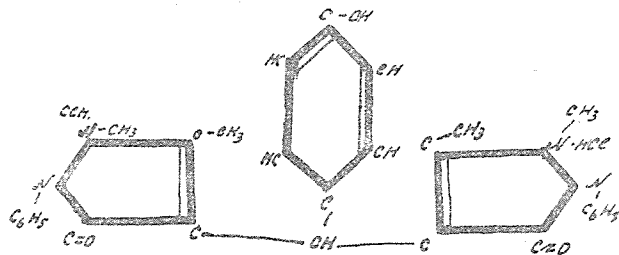
Полагаем, что нами выделено свободное основание 4,4 диантипирил-*o*-окси-фенил-метана.

Выход на свободное основание 73,5% от теории.

Конденсация антипирина с пара-окси-бензальдегидом

2 грамма предварительно мелко-растертого антипирина смешивались с мелко растертым пара-окси-бензальдегидом (т. пл. 116°) с 0,644 г. К смеси добавлялось 3 мл конц. HCl уд. в. 1,17. После прибавления HCl немедленно появлялось желто-оранжевое окрашивание, которое исчезало после прибавления 20 мл воды. Выделилось масло, которое быстро закристаллизовалось при потирании стеклянной палочкой. Полученный осадок был отфильтрован и высушен в вакуум-эксикаторе. Точка плавления полученного вещества 186—187°. Вещество не растворяется в бензоле, эфире; растворяется при нагревании в воде, спирте.

Определение молекулярного веса



дихлоргидрата 4,4 диантипирил-пара-окси-фенил-метана

0,1550 г вещества 6,7 мл 0,084 N NaOH

0,1656 г „ 7,15 мл 0,084 N NaOH

Вычислен молекулярный вес 553,4.

Найдено 556,2.

Выводы

1. Разработана методика конденсации антипирина с бензойной кислотой, сульфосалициловой кислотой, орто- и пара-окси-бензальдегидами.

2. Получены новые продукты конденсации антипирина с бензойной кислотой, сульфосалициловой кислотой, орто- и пара-окси-бензальдегидами: бензопирин, сульфосалипирин, хлоргидрат 4,4' диантипирил-о-окси-фенил-метана, свободное основание 4,4' диантипирил-о-окси-фенил-метана, хлоргидрат 4,4' диантипирил пара-окси-фенил-метана.

ЛИТЕРАТУРА

1. ДАН СССР, серия IXXIII, № 6, 1950.
 2. ЖОХ, вып. 3, 479, 1950.
 3. П а в л о в. Курс органической химии, Гостеххимиздат, вып. 1948.
 4. Журн. прикладной химии, вып. 2. 1935.
 5. Ch. Zbl., т. 4, 934 стр., 1935.
 6. Ученые записки Молотовского гос. ун-та т. VI, вып. 3, 17—21, 1951.
 7. ЖОХ, вып. X, стр. 1752, 1947.
 8. Annalen der Chemie, 238 т., 147 стр., 1887.
-